

# Parietal matters in early Alzheimer's disease : evidence from structural and functional MRI

Citation for published version (APA):

Jacobs, H. I. L. (2011). *Parietal matters in early Alzheimer's disease : evidence from structural and functional MRI*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20110706hj>

## Document status and date:

Published: 01/01/2011

## DOI:

[10.26481/dis.20110706hj](https://doi.org/10.26481/dis.20110706hj)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

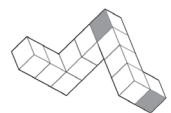
## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary



Alzheimer' disease (AD) is the most common form of dementia and is characterized by progressive cognitive impairment, behavioural and psychiatric problems due to neurodegenerative processes. In view of the aging population, there is an increased need to understand the disease, to diagnose it early on and manage it by developing causal treatments. The early identification of individuals at risk is complicated by the fact that brain changes are difficult to measure and precede the cognitive changes. Therefore, more insight in the neurophysiological characteristics of the disease is warranted. As for the diagnosis based on brain changes, most clinicians and researchers assess grey matter atrophy in the medial temporal lobe as a means to predict progression. However, the diagnostic accuracy is modest for patients in the earliest stages and new neuroimaging methods have suggested that other brain regions, such as the parietal lobe, also play a crucial role in AD. The main goal of the research project described in this thesis is to investigate the relevance of structural, functional and connectivity changes in the parietal lobe for a better understanding of the pathophysiology of AD. We used different methods of magnetic resonance imaging (MRI) to measure to brain and investigate the involvement of the parietal lobe.

The general introduction (*Chapter 1*) provides the rationale of the research described in this thesis and outlines the aims of the different studies. *Chapter 2* presents an overview of the relevance of the parietal lobe in early AD based on studies that employed various neuroimaging methods. In short, *Chapters 3, 4, 5, 6 and 7* investigate structural properties of brain changes, and more specifically the parietal lobe in the spectrum of cognitively healthy older people to AD patients. *Chapters 8 and 9* described two studies investigating functional and connectivity changes in the parietal lobe in early AD.

*Chapter 2* presents an overview of the neuroimaging literature in early AD patients. This overview shows that structural, functional and metabolic changes are present already in the earliest stages of AD. Although all parietal areas, besides the somatosensory cortex, are affected, the posterior cingulate gyrus and the precuneus are most commonly involved in the disease process. This review does not aim to refute the importance of the medial temporal lobe changes, but rather emphasizes that a disconnection exists between the medial parietal lobe regions and medial temporal lobe regions. This might be important to understand the pathophysiology and clinical evolution of AD. A putative model is described based on the extant literature, as a guideline for new research endeavours.

In the study described in *Chapter 3* we examined in three groups of various cognitive status, the "last-developed first-atrophied" hypothesis in three lateral parietal areas. Our results provided support for our hypothesis

and suggested that the inferior parietal lobule is the region with the largest amount of grey matter loss when comparing the three cognitive groups. We concluded that the inferior parietal lobule is more vulnerable to pathological processes than other parietal regions and could be a good candidate predictor of AD.

The results of *Chapter 3* were explored further in the study described in *Chapter 4*, by investigating whether the grey matter volume of the inferior parietal lobule adds predictive value to the diagnostic accuracy of the grey matter volume in the medial temporal lobe regions. We found an increase of 22% in the diagnostic accuracy, when combining these two volumes, suggesting that atrophy of parietal lobe areas may be an important complementary biomarker for AD and might be useful in clinical settings in the future.

*Chapters 3 and 4* examined parietal lobe atrophy as a prognostic factor of AD. Since brain changes precede clinical symptoms, *Chapter 5a* described a study in which cerebral changes were investigated in people without a clinical diagnosis of a cognitive disorder, but who showed prominent memory decline measured over a 12 year period. We found that these people might be at risk for developing AD, since the cortical thickness analyses and diffusivity analyses showed strong overlap with the patterns described in AD patients. White matter loss may be an early event in the chain of brain changes leading to a diagnosis of AD. *Chapter 5b* showed that the cortical thinning patterns in the memory decline group is associated with reduced diffusivity in the grey matter of the posterior cingulate gyrus. This was not the case for the group without memory decline suggesting a disease-specific process.

In *Chapter 6*, we built further on white matter changes, by investigating the relationship between cognition, white matter integrity and vascular health factors, such as blood pressure and white matter hyperintensities. According to the disconnection hypothesis, these vascular health factors could disrupt the information flow in neural networks and consequently influence cognition. Our results suggested that white matter hyperintensities indeed mediate the relationship between cognition and white matter integrity, but that blood pressure may follow a different trajectory to influence the integrity of the cerebral white matter, and consequently cognition.

This association between white matter hyperintensities and disconnection was further examined in early AD, viz. mild cognitive impairment (MCI) patients in *Chapter 7*. In contrast to most studies that examined the load of the white matter hyperintensities, we focussed on the location of white matter hyperintensities in various cerebral networks. Cerebral networks containing white matter hyperintensities in the parietal

lobe were associated with executive decline over a 3 year period.

In *Chapter 8* we investigated functional brain changes in the dorsal pathway in MCI patients. Early AD has been variably associated with either ventral or dorsal compromised functioning, pathways related to visuospatial processing. We combined functional MRI with diffusion analyses in order to investigate activation patterns as well as possible underlying mechanisms in more depth. We found increased activation in both pathways in patients with early AD during the recognition of non-canonically orientated objects. Increased activations in the dorsal pathway seemed insufficient and additional recruitment of other temporo-parietal areas was necessary to perform the task adequately. The fMRI and DTI results suggest that both compensatory mechanisms as well as functional reorganization were present in early AD patients. Our findings suggest that activation changes are associated with a disconnection between the medial temporal lobe regions and the neocortex.

In *Chapter 9* we tried to functionally integrate parietal activation changes with changes in parietal effective connectivity during a mental rotation task. To achieve this, we used Granger Causality mapping, a measure to investigate the influence one neural system exerts over another. Our results showed that MCI patients show a decreased effective connectivity between the posterior cingulate gyrus and the inferior parietal lobule. An increased effective connectivity was observed between the inferior parietal lobule and other parieto-occipital regions on the one hand and lateral temporal regions on the other. This suggests that activation changes in parietal and temporal regions in MCI may compensate for a disconnection involving the posterior cingulate gyrus. The correlations between the connectivity results and the memory performance scores showed the importance of changes in connectivity for understanding the pathophysiology of AD.

In *Chapter 10* we present our concluding remarks, put the main findings of these studies in the context of the current knowledge on brain changes in early AD and discuss the implications of our findings. We conclude by making suggestions for future research.

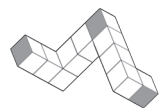






‘Writing is one percent inspiration and  
99 percent elimination’  
-Louise Brooks-

## Samenvatting





Alzheimer dementie (AD) is de meest voorkomende vorm van dementie en wordt gekenmerkt door geleidelijk toenemende cognitieve stoornissen, gedragsmatige en psychiatrische problemen die veroorzaakt worden door neurodegeneratieve processen. Als gevolg van de vergrijzing in onze samenleving is er een toegenomen behoefte om deze ziekte te begrijpen, vroeg te diagnosticeren en te behandelen. De vroege identificatie van personen met een verhoogd risico wordt bemoeilijkt door het feit dat hersenveranderingen moeilijk meetbaar zijn, maar ook voorafgaan aan cognitieve veranderingen. Daarom is meer inzicht in de neurofysiologische kenmerken van AD noodzakelijk. Wat betreft de rol van de hersenveranderingen binnen de diagnostiek, gebruiken klinici en onderzoekers de mate van grijze stof atrofie in de mediale temporale kwab als maat om progressie te voorspellen. Echter, de diagnostische waarde van deze methode is voor patiënten in de vroegste stadia beperkt. Nieuwe beeldvormende methoden hebben aanwijzingen gegeven dat andere hersengebieden, waaronder de parietaalkwab, ook een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van AD. Het belangrijkste doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het beter begrijpen van de pathofysiologie van AD door het bestuderen van structurele, functionele en connectiviteit veranderingen in de parietaalkwab. Om dit doel te bereiken hebben we verschillende methoden gebruikt om de hersenen in beeld te brengen met behulp van magnetische resonantie beeldverwerkende methoden (MRI).

De algemene introductie (*Hoofdstuk 1*) beschrijft de rationale van het onderzoek beschreven in dit proefschrift en schetst de onderwerpen van de verschillende studies. *Hoofdstuk 2* geeft een overzicht van de betrokkenheid van de parietaalkwab in de vroege stadia van AD, gebaseerd op studies die diverse beeldverwerkende methoden hebben toegepast. Kort samengevat worden in *Hoofdstukken 3, 4, 5, 6, en 7* studies beschreven die onderzoek doen naar de structurele hersenveranderingen bij mensen in het volledige cognitieve spectrum, dus van gezonde tot AD. De focus ligt hier ook op de parietaalkwab. *Hoofdstukken 8 en 9* beschrijven twee studies waar functionele en connectiviteitsveranderingen in de parietaalkwab werden onderzocht bij mensen in een vroeg stadia van AD.

*Hoofdstuk 2* geeft een overzicht van de literatuur over beeldverwerkend onderzoek bij patiënten in een vroeg stadium van AD. Dit overzicht laat zien dat er zowel structurele, functionele als metabole veranderingen zijn in de vroegste fasen van de ziekte. Hoewel alle gebieden van de parietaalkwab, behalve de somatosensorische schors, aangetast zijn, blijken de posterieur cingulate gyrus en de precuneus het vaakst betrokken te zijn in het ziekteproces. Met dit overzicht willen we het belang van veranderingen in de mediaal temporaalkwab niet ontkrachten, maar benadrukken dat er een disconnectie bestaat tussen de mediale

parietaalkwab gebieden en de mediaal temporaalkwab gebieden. Dit kan belangrijk zijn om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie en klinische evolutie van AD. Een model gebaseerd op de beschikbare literatuur wordt besproken, welke aanknopingspunten kan bieden voor nieuwe onderzoeksvraagstellingen.

In het onderzoek beschreven in *Hoofdstuk 3* onderzochten we in drie groepen met een verschillende cognitieve status, de “laatst-ontwikkelde/ eerst-geatrofieerde” hypothese in drie laterale parietaalgebieden. Onze resultaten ondersteunen deze hypothese en suggereren dat bij het vergelijken van de drie cognitieve groepen, de inferieure parietalkwab het meest verlies van grijze stof atrofie vertoont. Het is mogelijk dat de inferieure parietalkwab gevoeliger is voor pathologische processen dan andere parietaalgebieden. De inferieure parietalkwab kan een goede kandidaat voorspeller voor AD zijn.

De resultaten van *Hoofdstuk 3* werden verder onderzocht in de studie beschreven in *Hoofdstuk 4*. Hierin werd onderzocht of het volume van de grijze stof in de inferieure parietalkwab de diagnostische waarde van het grijze stof volume van de mediale temporaal kwab verhoogt in het voorspellen van de cognitieve status van personen. Er werd een toename gevonden van 22% in de diagnostische waarde wanneer de informatie over het volume van deze twee gebieden werd gecombineerd. Dit suggereert dat atrofie in de parietalkwabgebieden een belangrijke complementaire biomarker voor AD kan zijn en in de toekomst ook in klinische settings bruikbaar kan zijn.

*Hoofdstuk 3 en 4* onderzochten parietalkwab atrofie als een prognostische factor voor AD. Aangezien hersenveranderingen vooraf gaan aan klinische symptomen, wordt in *Hoofdstuk 5a* een studie beschreven waarin hersenveranderingen werden onderzocht in mensen zonder een klinische diagnose van een cognitieve stoornis, maar met een duidelijke geheugenachteruitgang vastgesteld over een periode van 12 jaar. Er werd vastgesteld dat deze mensen een verhoogd risico op het ontwikkelen van AD hebben, aangezien de patronen van de corticale dikte en diffusiviteit sterke overeenkomsten vertoonden met de patronen beschreven in patiënten met AD. Verlies van witte stof integriteit kan een vroege gebeurtenis zijn in de aaneenschakeling van hersenveranderingen die uiteindelijk leiden tot de diagnose van AD. In de studie beschreven in *Hoofdstuk 5b* stelde we vast dat de patronen van corticale verdunning in de groep met geheugenachteruitgang geassocieerd is met veranderingen in diffusiviteit in the grijze stof, met name in de posterieure cingulate gyrus. Deze associatie vonden we niet terug in de groep zonder geheugenachteruitgang, wat een ziekte-specifiek proces doet vermoeden.

In *Hoofdstuk 6* wordt nader ingegaan op witte stof veranderingen

door de relatie tussen cognitie, witte stof integriteit en vasculaire gezondheidsfactoren, zoals bloeddruk en witte stof hyperintensiteiten, te bestuderen. Volgens de disconnectiehypothese zouden deze vasculaire gezondheidsfactoren de informatiestroom in de neurale netwerken kunnen verstoren en daarmee ook cognitieve functies kunnen beïnvloeden. Onze resultaten suggereren dat witte stof hyperintensiteiten een mediator zijn voor de relatie tussen cognitie en witte stof integriteit, maar dat bloeddruk waarschijnlijk via een andere weg de cognitieve vaardigheden beïnvloedt.

Deze associatie tussen witte stof hyperintensiteiten en disconnectie werd in *Hoofdstuk 7* verder onderzocht in personen in een vroeg stadium van AD, namelijk patiënten met milde cognitieve stoornissen. In tegenstelling tot vele studies die de hoeveelheid witte stof hyperintensiteiten bestudeerden, werd in deze studie ingegaan op de locatie van witte stof hyperintensiteiten in verschillende cerebrale netwerken. Cerebrale netwerken die witte stof hyperintensiteiten in de parietaalkwab bevatten waren geassocieerd met een achteruitgang in executieve functies over een periode van 3 jaar.

In *Hoofdstuk 8* werd de onderzoeks nadruk gelegd op veranderingen in neuronale activatie in personen met milde cognitieve stoornissen in het 'dorsale pad'. Verstoorde functioneren van ofwel het ventrale of dorsale pad, twee belangrijke paden voor visuele verwerking, is wisselend geassocieerd geweest met een vroeg stadium van AD. Om onderliggende activatiepatronen en mechanismen van deze functionele veranderingen beter te begrijpen combineerden wij functionele MRI met diffusieanalyse. Onze resultaten lieten toegenomen activatie zien in beide paden in patiënten in een vroeg stadium van AD tijdens de herkenning van objecten in een ongewoon perspectief. De toegenomen activatie in het dorsale pad bleek onvoldoende te zijn en additionele mobilisatie van andere temporo-parietale gebieden was nodig om de taak goed te blijven uitvoeren. De bevindingen suggereren dat de activatieveranderingen geassocieerd zijn met een disconnectie tussen gebieden in de mediaal temporaalkwab en de neocortex.

In *Hoofdstuk 9* gebruikten we Granger Causality Mapping, een manier om de invloed van het ene neuronale systeem op een ander te meten. Op deze manier is het mogelijk om parietale activatieveranderingen functioneel te integreren met effectieve connectiviteitsveranderingen in de parietaalkwab tijdens het uitvoeren van een mentale rotatietaak. Onze resultaten laten een verminderde effectieve connectiviteit zien tussen de posterieure cingulate gyrus en de inferieure parietaalkwab in patiënten met milde cognitieve stoornissen. Een toegenomen effectieve connectiviteit werd vastgesteld tussen de inferieure parietaalkwab en andere parietaal-occipitale gebieden aan de ene kant en lateraal temporale gebieden aan de andere kant. Deze bevindingen suggereren dat activatieveranderingen in parietale en

temporale gebieden in personen met milde cognitieve stoornissen mogelijk compenseren voor een disconnectie die betrekking heeft op de posterieur cingulate gyrus. De correlaties tussen de connectiviteitsresultaten en de geheugenprestaties tonen het belang van veranderingen in connectiviteit voor het beter begrijpen van de pathofysiologie van AD.

In *Hoofdstuk 10* worden de conclusies beschreven en plaatsen we de belangrijkste bevindingen van deze studies in het licht van de huidige kennis over hersenveranderingen in een vroeg stadium van AD. Besloten wordt met het bespreken van de implicaties van de bevindingen en worden suggesties voor toekomstig onderzoek gegeven.